



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 14 janvier 2008

Information presse

Une première cible thérapeutique pour l'asthme

Alors qu'il n'existe aucun traitement du remodelage bronchique dans l'asthme, des chercheurs de l'Unité Inserm « Physiopathologie de la réactivité bronchique et vasculaire », de l'Université Bordeaux 2 et du CHU de Bordeaux viennent de découvrir le rôle crucial des mitochondries dans le remodelage des voies aériennes associé à l'asthme. Les chercheurs dirigés par Patrick Berger viennent en effet de démontrer qu'au cours de l'asthme se produit une augmentation de la masse mitochondriale qui entraîne successivement un excès de prolifération des cellules musculaires lisses bronchiques, permettant alors le remodelage des voies aériennes. L'efficacité clinique de cette nouvelle cible thérapeutique sera testée prochainement. Ces travaux sont publiés dans *The Journal of Experimental Medicine*.

L'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) sont deux affections inflammatoires chroniques des voies aériennes aboutissant à une obstruction bronchique chronique et une insuffisance respiratoire. On estime qu'environ 100 à 150 millions de personnes dans le monde souffrent d'asthme, avec des incidences variables selon les pays. La BPCO touche quant à elle entre 4 et 10% de la population française, dont une grande majorité de fumeurs. Au moins 2 millions de personnes de plus de 45 ans en seraient atteintes en France.

Ces deux affections se caractérisent par des modifications différentes des voies aériennes. Cependant, BPCO et asthme se manifestent tous deux par une augmentation de la masse du muscle lisse bronchique qui aggrave l'obstruction des voies aériennes et semble être responsable d'un plus mauvais pronostic. Les mécanismes en cause dans ce remodelage du muscle bronchique n'étant pas connus, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique du remodelage pour l'asthme ou la BPCO.

Les chercheurs de l'Inserm, de l'Université Bordeaux 2 et du CHU de Bordeaux ont alors émis l'hypothèse selon laquelle les mitochondries, petits organites intracellulaires impliqués dans la mort naturelle et la prolifération cellulaire, pouvaient jouer un rôle dans ce remodelage. Patrick Berger et ses collègues ont en effet démontré que la masse mitochondriale et la consommation mitochondriale d'oxygène étaient augmentées dans le muscle lisse bronchique des patients asthmatiques sévères par rapport à celui des sujets témoins, ce qui n'est pas le cas chez les patients BPCO.

Il s'agit d'une augmentation de la production mitochondriale via l'activation d'une cascade de facteurs de transcription (PGC-1alpha, NRF-1 et mt-TFA), uniquement dans les cellules musculaires lisses des asthmatiques. L'événement initial d'une telle cascade d'activation est une entrée anormale de calcium dans ces cellules musculaires. Par ailleurs, les chercheurs ont montré que la prolifération et la croissance des cellules musculaires lisses sont significativement augmentées chez l'asthmatique par rapport aux BPCO et aux témoins. Ces deux caractéristiques disparaissent lorsque les cellules musculaires lisses d'asthmatiques

sont rendues déficientes en mitochondries. De plus, ces excès de prolifération et de croissance cellulaire peuvent être reproduits *in vitro* chez le BPCO et le témoin lorsqu'on active expérimentalement la biogenèse mitochondriale.

Les chercheurs concluent alors qu'une entrée anormale de calcium accroît la masse mitochondriale et entraîne successivement, chez le patient asthmatique, un excès de prolifération des cellules musculaires lisses bronchiques, permettant alors le remodelage des voies aériennes.

Ces travaux offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour le traitement de l'asthme dont l'efficacité clinique sera testée dès 2008 lors d'une étude pilote au CHU de Bordeaux.

□ **Pour en savoir plus**

“Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma”

Thomas Trian,^{1,2} Giovanni Benard,³ Hugues Begueret,^{1,2,4} Rodrigue Rossignol,³ Pierre-Olivier Girodet,^{1,2,4} Debajyoti Ghosh,^{1,2} Olga Ousova,^{1,2} Jean-Marc Vernejoux,⁴ Roger Marthan,^{1,2,4} José-Manuel Tunon-de-Lara,^{1,2,4} and Patrick Berger^{1,2,4}

1 Université Bordeaux 2, Laboratoire de Physiologie Cellulaire Respiratoire, 33076 Bordeaux, France

2 Unité Inserm U885,

3 Unité Inserm U688, F-33076 Bordeaux, France

4 Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

***J Exp Med.* 2007, 24 décembre 2007, 204(13) : 3173-81**

□ **Contact chercheur**

Patrick Berger

- Unité Inserm 885

Laboratoire de Physiologie Cellulaire Respiratoire/Université Victor Segalen, Bordeaux 2

patrick.berger@u-bordeaux2.fr

Tel. 05 57 57 16 94

- Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires/Groupe hospitalier Sud/CHU de Bordeaux

patrick.berger@chu-bordeaux.fr

Tel. 05 57 65 65 13